

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-173-180>

УДК [616.441:612.014/015]-092-099

© Коллектив авторов, 2021

Ядыкина Т.К.<sup>1</sup>, Бугаева М.С.<sup>1,2</sup>, Кочергина Т.В.<sup>1</sup>, Михайлова Н.Н.<sup>1</sup>**Клинико-экспериментальные исследования влияния хронической фтористой интоксикации на гормональный статус организма и морфологические изменения щитовидной железы**<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;<sup>2</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Россия, 654005

**Введение.** Системное нарушение гомеостаза организма в условиях негативного воздействия производственных факторов обусловлено рассогласованием нейрогуморальных механизмов регуляции обменных процессов. Эндокринопатии, возникающие при хронической фтористой интоксикации, сопровождаются дезорганизацией метаболизма и нарушением функциональной активности щитовидной железы.

**Цель исследования** — изучить характер эндокринной дисфункции, гистологические изменения щитовидной железы, ассоциированные с динамикой развития хронической фтористой интоксикации организма.

**Материалы и методы.** Исследования с использованием клинических методов и применением двойной фотонной денситометрии, проведены анализ состояния костной ткани и оценка степени суставного синдрома, обусловленного масштабной структурной перестройкой скелета у рабочих алюминиевого производства. Изучены показатели метаболизма на основе спектра биохимических и инструментальных методов. Эксперимент выполнен на модели хронической интоксикации фторидом натрия с вовлечением половозрелых самцов белых лабораторных крыс массой тела до 300 г, проведен анализ нарушений гормонального статуса с оценкой степени морфологических изменений щитовидной железы.

**Результаты.** На основе клинико-экспериментального исследования проанализирована степень выраженности нарушений отдельных эндокринных механизмов регуляции гомеостаза и морфоструктуры щитовидной железы в условиях гиперфтороза, позволяющая трактовать флюороз как полифункциональную патологию. Одним из клинических синдромов выступает высокая доля эндокринопатий, усиливающих патологическое течение хронической фтористой интоксикации у рабочих, что подтверждается экспериментальными данными об обменных нарушениях, обусловленных стойким токсическим эффектом. В эксперименте на поздних сроках фтористой интоксикации выявлена гиперфункция щитовидной железы на фоне снижения глюкокортикоидной активности, устойчивых электролитных и минеральных сдвигов.

**Выводы.** Клинические исследования лиц с хронической фтористой интоксикацией и сопутствующей эндокринопатией выявили значимое увеличение числа рабочих с абдоминальным ожирением, поражениями опорно-двигательного аппарата, нарушениями минерального обмена, деформирующим остеоартрозом суставов, остеоалгиями на фоне тиреоидной недостаточности, что подтверждают экспериментальные данные. Кумуляция фтора в организме вызывает разнонаправленные нарушения гормональных механизмов регуляции обменных процессов, чередование гипо- и гиперфункциональных изменений щитовидной железы, ассоциированных с длительностью фтористой интоксикации.

**Этика.** Комплексное исследование рабочих-алюмиников основных и вспомогательных профессий проведено в соответствии со стандартами биоэтического комитета Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КППГЗ) и принципами проведения научно-медицинских исследований с участием человека (2013) в условиях стационара клиники НИИ КППГЗ с добровольного информированного согласия пациентов.

*Опыты на животных* проведены с соблюдением международных, национальных, институциональных принципов ухода за лабораторными животными.

**Ключевые слова:** хроническая фтористая интоксикация; гормональная регуляция; патоморфоз щитовидной железы

**Для цитирования:** Ядыкина Т.К., Бугаева М.С., Кочергина Т.В., Михайлова Н.Н. Клинико-экспериментальные исследования влияния хронической фтористой интоксикации на гормональный статус организма и морфологические изменения щитовидной железы. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(3): 173–180. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-173-180>

**Для корреспонденции:** Ядыкина Татьяна Константиновна, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППГЗ», канд. биол. наук. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 23.12.2020 / Дата принятия к печати: 25.03.2021 / Дата публикации: 22.04.2021

Tatyana K. Yadykina<sup>1</sup>, Maria S. Bugaeva<sup>1,2</sup>, Tatyana V. Kochergina<sup>1</sup>, Nadezhda N. Mikhailova<sup>1</sup>**Clinical and experimental studies of the effect of chronic fluoride intoxication on the hormonal status of the body and morphological changes in the thyroid gland**<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;<sup>2</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russia, 654005

**Introduction.** The systemic violation of the body's homeostasis under the conditions of the negative impact of production factors scientists determine by the mismatch of neurohumoral mechanisms of regulation of metabolic processes. There are endocrinopathies. They occur with disorganization of the metabolism and violation of the thyroid gland's functional activity with disorganization of the metabolism, infringement of the thyroid gland's available action.

**The study aimed** to learn the nature of endocrine dysfunction, histological changes of the thyroid gland associated with the dynamics of chronic fluoride intoxication of the body.

**Materials and methods.** We analyzed the state of bone tissue and assessed the degree of articular syndrome during the large-scale structural reconstruction of the skeleton in aluminum production workers.

The scientists examined the workers using double photon densitometry.

The researchers studied the metabolic parameters based on a range of biochemical and instrumental methods.

The experiment involved sexually mature male white laboratory rats with a bodyweight of up to 300 grams. We analyzed hormonal status disorders with an assessment of the degree of morphological changes in the thyroid gland.

**Results.** The researchers analyzed the severity of disorders of individual endocrine mechanisms of homeostasis regulation and thyroid morph structure in hyperfluorosis. We treat fluorosis as a polyfunctional pathology. A high proportion of endocrinopathies is a clinical syndrome. It increases the pathological course of chronic fluoride intoxication in workers. We confirm the study with experimental data on metabolic disorders with a persistent toxic effect.

We revealed hyperfunction of the thyroid gland against the background of a decrease in glucocorticoid activity, stable electrolyte, and mineral shifts. The researchers conducted an experiment on the late stages of fluoride intoxication.

**Conclusions.** *Clinical studies of individuals with chronic fluoride intoxication and concomitant endocrinopathy revealed a significant increase in the number of workers with abdominal obesity, musculoskeletal disorders, mineral metabolism disorders.*

*Also, with deforming osteoarthritis of the joints, osteoalgia against the background of thyroid insufficiency. Experimental data confirm this. The fluorine accumulation in the body causes multidirectional disorders of the hormonal mechanisms of regulation of metabolic processes, alternation of hypo- and hyperfunction changes in the thyroid gland associated with fluoride duration intoxication.*

**Ethics.** *We conducted a comprehensive study of aluminum workers in the central and auxiliary professions under the standards of the Bioethical Committee of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases and the principles of conducting scientific and medical research with human participation (2013) in the hospital of the clinic of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene with the informed consent of patients.*

*Researchers conducted Animal experiments in compliance with international, national, and institutional care principles for laboratory animals.*

**Keywords:** *chronic fluoride intoxication; hormonal regulation; thyroid pathomorphosis*

**For citation:** Yadykina T.K., Bugaeva M.S., Kochergina T.V., Mikhailova N.N. Clinical and experimental studies of the effect of chronic fluoride intoxication on the hormonal status of the body and morphological changes in the thyroid gland. *Med. truda i prom ekol.* 2021; 61(3): 173–180. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-173-180>

**For correspondence:** Tatyana K. Yadykina, senior researcher of molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Cand. of Sci. (Biol.). E-mail: [yadykina.tanya@yandex.ru](mailto:yadykina.tanya@yandex.ru)

**Information about authors:** Yadykina T.K. <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>

Bugaeva M.S. <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616>

Mikhailova N.N. <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

**Funding.** The study had no funding.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

Received: 23.12.2020 / Accepted: 25.03.2021 / Published: 22.04.2021

**Введение.** Биологической основой негативного воздействия химических производственных факторов выступает системное нарушение гомеостаза организма вследствие рассогласования обменных процессов и их нейрогуморальных регулирующих механизмов [1–3].

Хроническая фтористая интоксикация (ХФИ) — флюороз — инициирует развитие системных нарушений организма на фоне стертых клинических проявлений, приводящих к истощению адаптационных и компенсаторных механизмов регуляции, развитию явлений дезадаптации [4–6].

Фрагментарные представления о механизмах действия фторидов на организм, их узкая «костная» направленность, определяющая остеосклероз ключевым элементом патогенеза, недооценивают вклад физиологических детерминант — сопутствующих нарушений со стороны функциональных систем в развитии производственной ХФИ, обусловленных высокорезакционной повреждающей активностью фтора как протоплазматического ферментного яда широкого спектра действия [7–9]. Несоответствие хронической фтористой нагрузки физиологическим резервам организма приводит к рассогласованию межсистемной регуляции гомеостаза и нарушению биоэнергетики клеток. Данный факт предопределяет недостаточно оптимальную терапию в период бессимптомного течения флюороза на фоне высокодиагностируемой сопутствующей общесоматической патологии у лиц с ХФИ [10–12].

Ведущая роль в адаптационных процессах организма принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС) [13, 14]. Исследования, посвященные оценке влияния фтора на процессы регуляции гомеостаза, не достаточны и не однозначны. Имеются лишь немногочисленные патоморфологические данные о согласованных изменениях в гипоталамо-нейросекреторной системе, гипофизе, надпочечниках в условиях ХФИ, сопровождающихся атрофией аденогипофиза и резким уменьшением в крови концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). При этом повышается концентрация соматотропного гормона (СТГ) и гормонов щитовидной железы (ЩЖ) — кальцитонина (КТ) — на фоне снижения трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4). Гормоны ЩЖ регулируют основной обмен, обеспечивая интенсификацию функциональной активности организма при воздействии производственных факторов. Различная степень морфофункциональных нарушений аденогипофиза, надпочечников, паращитовидной и ЩЖ определяется особенностями миграции фтора и его физико-химическими свойствами на фоне высокой степени кровоснабжения желёз внутренней секреции и ферментативной их обеспеченности [3, 15–17].

Эндокринопатии, обусловленные устойчивым гиперфторозом, являются предметом системного рассматривания, так как

протекают не изолированно, а сопровождают крайне негативное течение ХФИ при их наличии и инициируют дезорганизацию метаболических реакций. Оценка степени нарушений со стороны регулирующих систем определяет одну из доминирующих позиций в патогенезе фтористой интоксикации, позволяет говорить о ней как о системной общесоматической патологии [4, 6, 18].

Политропный эффект действия фторидов опосредуется через их воздействие на ферментные системы и аденилатциклазный комплекс, дестабилизацию нейрогуморальной регуляции, изучение патогенеза которых, в рамках клинических исследований, чрезвычайно затруднено, что предопределяет необходимость моделирования отдельных звеньев регуляции гомеостаза в условиях хронического эксперимента [9, 19, 20].

Несмотря на представленную клиническую феноменологию токсических эффектов на эндокринную систему, морфогенез повреждения ЩЖ фтором остается во многом не ясным. Структурно-функциональные изменения ЩЖ в эксперименте позволяют глубже понять значение эндокринной дисфункции в патогенезе ХФИ. Комплексная клинко-экспериментальная оценка влияния фтористых токсикозов на костную ткань, ЩЖ и висцеральный гомеостаз, в частности и его регуляцию, актуальна с позиции поиска ранних способов диагностики в условиях нарастающей фтористой нагрузки на организм.

**Цель исследования** — изучить характер эндокринной дисфункции, гистологические изменения щитовидной железы, ассоциированные с динамикой развития хронической фтористой интоксикации организма.

**Материалы и методы.** Комплексное исследование рабочих-алюминщиков основных и вспомогательных профессий проведено в соответствии со стандартами биоэтического комитета Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КПГПЗ) и принципами проведения научно-медицинских исследований с участием человека (2013) в условиях стационара клиники НИИ КПГПЗ с информированного согласия пациентов.

Обследована основная группа рабочих с установленным диагнозом профессиональная ХФИ — 543 человека, работающих непрерывно в условиях высокой фтористой нагрузки в течение в среднем 23,67±4,7 года. Контрольную группу составили 167 лиц без профзаболевания с отдельными признаками воздействия фтора на организм, без выраженной ортопедической патологии, с производственным стажем работы во вредных условиях алюминиевого производства 21,3±7,6 года.

Клинко-диагностические методы исследования включали: биохимический анализ крови; инструментальные методы ультразвукового исследования щитовидной, паращитовидной же-

лез; рентгенологическое обследование органов грудной клетки и забрюшинного пространства; фотонную денситометрию костной ткани. Диагностика сахарного диабета (СД), метаболического синдрома, заболеваний ЩЖ и других обменных нарушений, протекающих на фоне патологий эндокринной системы, проведены эндокринологом после соответствующей консультации.

В сыворотке крови колориметрическим методом на анализаторе КФК-2МП определяли уровень (ммоль/л): кальция общего (Ca), фосфора неорганического (P). Иммуноферментным тестом в крови наборами *Diagnostic System Laboratories* на EX мультискане (*Labsystems*, Финляндия) определяли содержание гормонов (пг/мл): паратиреоидного (ПТГ) и КТ.

Экспериментальные исследования проведены на 32 лабораторных белых половозрелых крысах-самцах, массой 170–270 г в осенне-зимний период для снижения погрешностей, связанных с сезонными колебаниями титра гормонов. Контрольная и опытная группа содержались в стандартных условиях вивария. Опыты проведены с соблюдением международных, национальных, институциональных принципов ухода за лабораторными животными.

Моделирование ХФИ осуществляли свободным доступом крыс к раствору NaF в течение 12 недель, дозированного в точном соотношении 1,2 мг/кг массы тела в предельно допустимой концентрации (10 мг/л) [21]. Динамику фтористой интоксикации отмечали по ухудшению физиологического состояния крыс (снижение веса, «крапчатость» окраски эмали зубов, вегетативные смешанные расстройства, гипотермия, снижение частоты дыхания, тусклость шерсти, выраженные кожные проявления).

Декапитацию крыс проводили под эфирным наркозом, забирали кровь и образцы ЩЖ. Иммуноферментным анализом определяли пептидные гормоны в крови (пг/мл): КТ, ПТГ, адренкортикотропный (АКТГ), адреналин, кортикостерон.

Для морфологического анализа ЩЖ стандартным методом готовили срезы (5 мкм), окрашивали гематоксилином и эозином. На подготовленных препаратах определяли структуры фолликулов — морфофункциональных единиц ЩЖ, фолликулярного эпителия, эпителиальных клеток — тироцитов и их секреторных продуктов — коллоидов; оценивали характер межфолликулярной, межфолликулярной соединительной ткани. Микроскопировали срезы на «Nicon Eclipse E 200».

Статистический анализ проводили в STATISTICA 13.2 с расчетом средней ( $M$ ) и ошибки средней арифметической ( $m$ ). В описательной статистике использовали непараметрические методы, коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Величину ассоциаций оценивали в значении показателя отношения шансов *Odds Ratio* (OR) с вычислением 95% доверительного интервала (CI). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Первичным экзотоксическим проявлением хронической формы фтористой интоксикации является инактивация внутриклеточных ферментных систем и гомеостатические нарушения, обусловленные политропным влиянием фтора на организм. Ведущими признаками флюороза выступают — перестройка костной структуры и метаболические дисфункции [7, 8, 10, 22].

Поступление в организм фторсодержащих соединений (газообразный гидрофторид, фтористый водород, углерода, соли фтористоводородной кислоты: натрия фторид, дифторид кальция, диалюминия триоксид, а также пыль глинозёма, смолистые вещества) сопровождается развитием устойчивых нарушений со стороны вегетативной нервной, пищеварительной, выделительной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма [5–7, 10, 12, 16].

Являясь мощным остеотропным элементом, фторид-ион трансформирует минеральный гомеостаз, провоцируя глубокие необратимые структурные изменения со стороны осевого и периферического скелета. Поражение опорно-двигательной системы сопровождается нарушением минерального обмена, нараста-

ющими дезрегуляторными расстройствами метаболизма в виде полигенного деформирующего остеоартроза (ДООА) суставов и остеоалгий ( $p=0,0003$ ) у рабочих с производственной ХФИ.

В основе патогенетического механизма действия фторидов на организм лежит резорбтивный характер его воздействия на костную ткань и высокая пропускная для него способность гистогематического барьера на фоне многовариантных общетоксических эффектов: нарушений регулирующих механизмов, иммунодефицитных и анемических состояний, антиоксидантной недостаточности, инициирующих развитие специфических висцеропатий [4, 16, 19].

Структурный анализ соматической патологии у 87% ( $p=0,0021$ ) обследуемых рабочих с ХФИ выявил преобладание патологий эндокринной системы на фоне выраженного алгического суставного синдрома в поясничном отделе позвоночника, кистях голени и предплечий.

При анализе эндокринопатий не выявлено отличий в распространенности метаболических нарушений, регистрирующихся равноценно в группе больных и в группе контроля с абдоминальным ожирением ( $\chi^2=1,03$ ,  $p=0,4101$ ). В группе с установленным диагнозом ХФИ преобладал гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит ( $\chi^2=8,64$ ,  $p=0,0005$ ) и сопутствующие им обменные нарушения, выявляемые в 33% случаев ( $\chi^2=8,47$ ,  $p=0,0005$ ,  $d.f.=1$ ,  $OR=5,07$ , 95% CI — 1,29–8,03).

Определена высокая распространенность в группе больных нарушений углеводного обмена, и, как следствие, большая доля лиц с метаболическим синдромом ( $\chi^2=7,91$ ,  $p=0,0003$ ,  $d.f.=1$ ,  $OR=2,45$ , 95% CI — 0,87–11,34), нарушением толерантности к глюкозе 52% ( $p=0,0001$ ), с СД II типа ( $\chi^2=4,11$ ,  $p=0,0004$ ,  $d.f.=1$ ,  $OR=2,5$ , 95% CI — 0,79–9,63). Гипергликемия зафиксирована в 19% ( $p=0,0004$ ) случаев, а диспротеинемия — у 23% ( $p=0,0031$ ) обследованных лиц обеих групп.

Фториды оказывают опосредованное воздействие на гормональный статус через активацию системы циклических нуклеотидов. Общеизвестно, что тиреоидные и паратиреоидные гормоны играют первостепенную регуляторную роль в гомеостазе Ca и P [23, 24].

Изменение минерального баланса у лиц с ХФИ сопровождалось гипофосфатемией плазмы крови (2,11±0,05 против 3,98±0,09 в группе контроля;  $p=0,0002$ ). Уровень общего Ca (2,84±0,21;  $p=0,0045$ ) значимо превышал соответствующий показатель в группе рабочих без фтористой патологии (1,97±0,08;  $p=0,004$ ).

Высокая токсичность фтора в отношении ЩЖ основана на его специфическом действии на С-клетки, обусловленном его способностью к замещению йода. При этом изменения вегетативной регуляции отражаются на показателях сердечно-сосудистой системы, что, в свою очередь, может менять характер кровоснабжения и морфологическую картину ЩЖ. Патогенетический механизм действия иона фтора в большей мере обусловлен провоцирующей деструктивной и бессистемной инактивацией ферментов паразитовидной и ЩЖ, протекающих на фоне нарушений антиоксидантного статуса организма [19, 25, 26].

Уровень регулирующих метаболических гормонов — ПТГ и КТ ( $p=0,0347$ ) — у лиц с флюорозом находился в пределах значений лиц с отдельными признаками воздействия фтора на скелет ( $p=0,0408$ ). Значимых явлений гипотиреоза в контроле по данным УЗИ не определялось ( $p=0,7619$ ), что согласовывалось с исследованиями, представляющими подобные клинические состояния как эутиреоидные, протекающие на фоне угнетения метаболизма йода в организме [3, 4, 17].

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена в группе больных ХФИ сочеталось с патологическими изменениями на системном уровне, что свидетельствовало о дисбалансе регулирующих механизмов. Выявлена сильная, прямая корреляционная связь ( $r_s=0,827$ ,  $p=0,0001$ ) между остеосклерозом и хроническим пиелонефритом, обусловленным комплексным повреждающим механизмом действия фтора на мембранно-ядерный аппарат и минеральный гомеостаз.

В сложной диагностике социально-значимой профессио-

нальной патологии, наряду с клинико-функциональными исследованиями, важное значение имеет экспериментальное моделирование, представляющее собой основное звено доказательной медицины, позволяющее в динамике оценить патогенетическую структуру, механизмы формирования, тяжесть соответствующих изменений, определить эффективную стратегию их первичной профилактики и терапии [7, 19].

Ранее на экспериментальной модели ХФИ показаны структурные изменения в органах гомеостатического обеспечения (печень, почки), сопровождающиеся нарушением белкового, липидного, углеводного обменных процессов. На фоне электролитных катастроф, инициирующих развитие вторичного гиперпаратиреоза — тяжёлого последствия уремии — отмечалось усиление скорости обменных процессов в костной ткани, приводящее к нарушению её структуры в условиях прогрессирующей почечной недостаточности [10, 20, 22, 25, 27–29].

Экспериментальные исследования показывают, что ХФИ приводит к развитию стойких патологических нарушений минерального гомеостаза макро- и микроэлементов в виде четырёхкратной магниемии ( $p=0,0001$ ), гиперкальциемии ( $p=0,0004$ ) и снижения уровня  $P$  ( $p=0,0032$ ) в плазме крови крыс. Эндокринопатия сопровождалась значимым повышением уровня ПТГ на фоне снижения КТ, резким угнетением костного метаболизма, ингибированием остеокальцина и усилением дегградации коллагена I типа [7, 22].

При этом отмеченная ранняя гипокальциемия является одним из пусковых механизмов гиперактивности паращитовидных желёз. Остеопения сопровождается уменьшением массы костной ткани, истончением и искривлением костных балок [22]. Таким образом, нарушения костной ткани инициируют физиологическую несостоятельность гормональной регуляции минерального обмена, что усугубляет течение ХФИ в форме выраженного патологического процесса.

Патологические изменения на системном уровне определяют полисиндромный характер поражения при производственной ХФИ. Нарушения гормонального статуса приобретают приоритетное значение даже в условиях действия малых доз фтора, поскольку изменение гормонального фона направлено прежде всего на индукцию компенсаторно-приспособительных механизмов и активацию метаболических процессов в условиях ХФИ [10]. Значительная роль в этом процессе принадлежит коре надпочечников, а повышение глюкокортикоидной активности является одним из индикаторов реакции организма на стресс, выполняющей защитную функцию, через усиление внутриклеточных обменных процессов и обеспечение достаточным количеством энергии [13, 14].

В экспериментах 1-я неделя поступления фторида натрия в организм животных характеризовалась поддержанием уровней АКТГ, кортикостерона и адреналина в пределах значений контрольной группы, свидетельствуя о физиологической достаточности ГГНС, обеспечивающей биохимическую стабильность в условиях незначительной фтористой нагрузки.

На 3-й неделе отмечено преобладание стрессорной компо-

ненты, сопровождающейся компенсаторным повышением уровня адапционных гормонов: АКТГ передней долей гипофиза; адреналина надпочечниками на фоне снижения кортикостерона. Оценка степени секреторирующей способности гипофиза выявила трехкратную гиперпродукцию АКТГ, протекающую на фоне гипофункции коры надпочечников и первичной их недостаточности, проявляющейся соответствующей реакцией на фтористую интоксикацию в виде статистически значимого снижения уровня биологически активного свободного кортикостерона (табл.).

С 6-й недели достоверное снижение уровня кортикостерона (основного глюкокортикоида у крыс) связано, вероятно, с нарушением общего метаболизма, нарастающей степенью хронической почечной и надпочечниковой недостаточности. Анализ симпатoadrenalовой оси показал, что уровень адреналина поступательно нарастал, коррелируя со значимым снижением кортикостерона в крови крыс на 6-й неделе ( $r=0,813$ ,  $p=0,0017$ ) эксперимента. 9-я и 12-я недели ХФИ характеризовались высокими значениями уровня адреналина и низкими — кортикостерона.

Выявленные изменения в функциональном состоянии надпочечников преимущественно носят адаптивный характер. Исследование содержания АКТГ-рилизинг-гормона, кортикостерона и адреналина в крови крыс выявило относительную резистентность надпочечников в ранний период фтористой нагрузки.

На сегодняшний день представления о нарушениях функции ЩЖ в условиях гиперфтороза являются разрозненными и неоднозначными, фрагментарны сведения о структурных механизмах её повреждения в динамике фтористых токсикозов, что, несомненно, актуально с позиции профилактики и ранней их терапии [2, 3, 7, 18].

Специфический эффект ХФИ проявляется органоспецифическими изменениями, дезорганизуя морфоструктуру ЩЖ. Гистологическое исследование показало разнонаправленные изменения её активности в зависимости от сроков фтористого воздействия. При микроскопическом исследовании ЩЖ у крыс контрольной группы значимых изменений морфоструктуры не определялось.

На 1-й неделе поступления фтора в организм животных в морфологической структуре ЩЖ у крыс выявлялись: фолликулы сравнительно одинаковых средних размеров, выстланные кубическим эпителием без признаков его пролиферации, в просвете — гомогенный коллоид умеренной плотности, соответствующий физиологической норме. В отдельных фолликулах определялись вспененные коллоиды, свидетельствующие о начальных признаках повышенной функциональной активности железы, между фолликулами — тонкие соединительнотканые прослойки с мелкими, неравномерно полнокровными сосудами, косвенно указывающие на ускоренный транспорт тиреоидных гормонов в кровяное русло (рисунк а).

На 3-й неделе происходит снижение, с последующей нормализацией функциональной активности ЩЖ. В ткани ЩЖ присутствуют фолликулы различных размеров, преобладают круп-

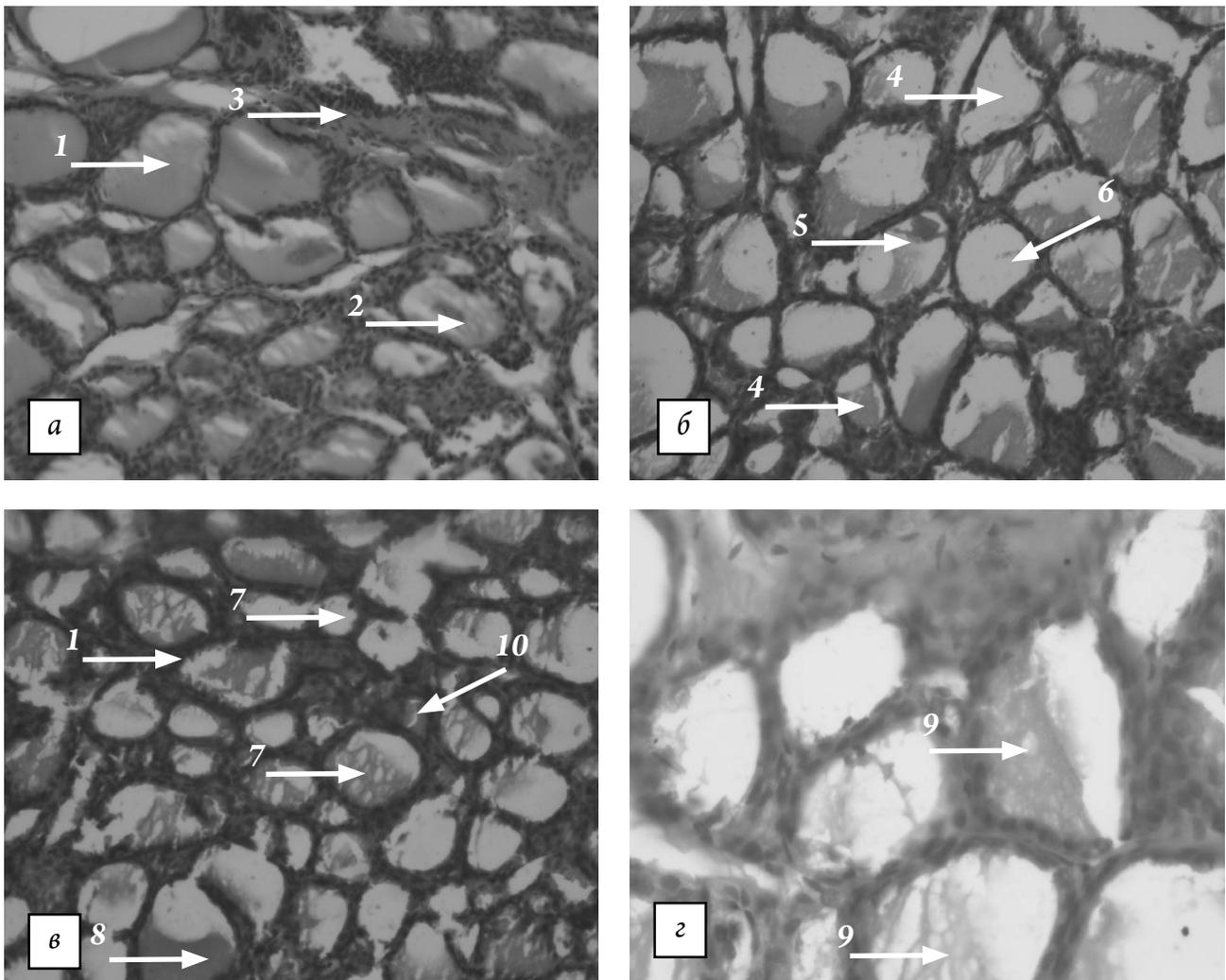
Таблица / Table

**Влияние фтористой интоксикации на уровень пептидных гормонов в плазме крови экспериментальных крыс (M+m)**  
**Effect of fluoride intoxication on the level of peptide hormones in the blood plasma of experimental rats (M+m)**

Показатель, пг/мл	Группа крыс	Срок затравки				
		1 неделя	3 недели	6 недель	9 недель	12 недель
Адреналин	опыт	26,7±8,7	282,4±110,7*	631,8±302,2*	1370±728*	1322±625,1
	контроль	43,4±14,1	39,17±12,3	40,0±11,8	31,6±10,3	35,30±11,1
Кортикостерон	опыт	24,8±1,36	22,3±1,02*	19,7±1,56**	20,9±1,04	—
	контроль	29,9±2,54	29,6±2,97	29,7±2,99	28,9±2,72	—
АКТГ	опыт	17,4±10,56	15,7±0,49***	9,9±1,25	15,1±1,96	8,2±1,06
	контроль	25,3±6,93	6,81±1,43	7,2±1,13	13,4±3,92	6,8±0,93

Примечания: \* — при  $p \leq 0,05$ ; \*\* — при  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* — при  $p \leq 0,001$  (статистически значимые различия данных по сравнению с контрольной группой животных).

Notes: \* — at  $p \leq 0,05$ ; \*\* — at  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* — at  $p \leq 0,001$  (statistically significant differences in data compared to the control group of animals).



**Рисунок. Морфологические изменения щитовидной железы крыс в динамике развития хронической фтористой интоксикации**

**Figure. Morphological changes of the rat thyroid gland in the dynamics of the development of chronic fluoride intoxication**

ные, выстланные кубическим и частично призматическим эпителием. В просвете большинства фолликулов — плотный интенсивно окрашенный коллоид с растрескиванием структуры, представляющий собой выраженный признак гипофункциональных изменений ЩЖ, в единичных фолликулах коллоид вспененный, с мелкими вакуолями резорбции, свидетельствующий о высокой функциональной активности, связанной с высвобождением тиреоидных гормонов. Ядра тиреоцитов просветлённые, отдельные гиперхромные, увеличенные, с незначительным изменением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра, в отдельных ядрах прослеживаются ядрышки. Отмечается нерезко выраженная пролиферация интрафолликулярного и экстрафолликулярного эпителия — признаков высокой активности железы. Между фолликулами также встречаются мелкие новообразованные фолликулы, указывающие на повышение функциональной активности ЩЖ на фоне выраженных расстройств кровообращения (резкое полнокровие).

Таким образом, на 3-й неделе гипофункциональные изменения ЩЖ сочетались с наличием участков, морфологическое состояние которых можно оценивать как функционально активное.

На 6-й неделе поступления фтора в организм крыс морфологическая структура ЩЖ сочетала фолликулы различного размера и формы: наряду с крупными, преобладали мелкие, новообразованные (рисунок б). Просвет большинства фолликулов заполнен слабоокрашенным («нитчатым») коллоидом, осталь-

ные пустые, лишённые коллоида — свидетельство некоторого снижения синтетической активности ЩЖ. Часть фолликулов выстлана эпителием кубического типа, в большей части эпителий призматический, высокий с просветлёнными ядрами и слабо эозинфильной цитоплазмой с неровным апикальным краем. Встречаются очаговые пролифераты экстрафолликулярного эпителия с мелкими фолликулами, участки соединительной ткани с резко полнокровными сосудами. Описанные признаки могут указывать на высокую активность ЩЖ в этот период. Выраженная гиперплазия С-клеток и их высокая функциональная активность свидетельствуют о повышенной потребности организма в КТ при ХФИ [3, 4, 15].

Патогистологическая картина ЩЖ на 9-й неделе интоксикации крыс фторидом натрия характеризуется неравномерной архитектоникой в различных участках ЩЖ. Фтор дезорганизует единую структуру тиреоидного эпителия, что составляет основной риск развития токсической эндокринопатии. Установлено, что пролонгированная фтористая интоксикация приводит к структурным повреждениям коллоида. Преобладают отдельные фолликулы преимущественно среднего размера, заполненные плотным коллоидом, с растрескиванием его структуры (рисунок в).

На 9-й неделе эпителий, выстилающий фолликулы, несколько уплощён, кубического типа — признаки гипофункциональных изменений. Ядра эпителия гиперхромные, на отдельных участках встречаются очаговые пролифераты либо в виде по-

душек, либо состоящие из мелких фолликулов без коллоида, выступающие явными признаками повышения функциональной активности железы компенсаторного характера. Между фолликулами прослеживаются мелкие кровоизлияния на фоне полнокровия сосудов — маркеров дестабилизации кровообращения в ЩЖ.

Другие фолликулы на 9-й неделе преимущественно мелкие, заполненные остатками плотного и частично вспененного коллоида, с вакуолями резорбции — маркеров высокой функциональной активности, неизбежно приводящей к гиперфункции ЩЖ, признаком которой выступает и эпителий фолликулов кубического типа с просветлением цитоплазмы, неровными краями, увеличенным нормохромным ядром. Между группами фолликулов встречаются умеренно выраженные соединительнотканые прослойки с полнокровными сосудами, очаговыми фибропластическими изменениями.

На 12-й неделе архитектура ЩЖ характеризовалась преобладанием средних и мелких фолликулов, заполненных вспененным коллоидом с большим числом вакуолей резорбции (признаки гиперфункции), выстланных высоким призматическим эпителием, с просветлённой цитоплазмой, увеличенным крупным ядром, отдельные ядра просветленные, в части прослеживаются ядрышки. Определёемые четкие признаки пролиферации экстра- и интрафолликулярного эпителия на данном сроке также демонстрируют признаки высокой функциональной активности железы. Кроме пролифератов, между фолликулами отмечаются соединительнотканые прослойки с полнокровными сосудами и мелкими кровоизлияниями на поздней стадии ХФИ (рисунок 2).

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что на ранних сроках фтористой экспозиции (1–3 недели) изменения морфоструктуры ЩЖ носили адаптивный характер и характеризовались чередованием тканей в состоянии гипофункции с функционально активными участками.

Кумуляция фтора в организме с 6-й недели вызывает нарушение различных структур ЩЖ с выраженным преобладанием высокоактивных участков. С 9-й недели в ЩЖ отмечается чередование гипофункциональных очагов на фоне преобладания отдельных фолликулов в состоянии высокой степени активности с признаками выраженной гиперфункции к концу эксперимента.

Выявленные признаки могут выступать маркерами токсического действия фтора и значимыми диагностическими критериями при назначении соответствующей органопротекторной терапии.

#### Выводы:

1. Клинические исследования показали сопряженность полиморфного поражения опорно-двигательного аппарата и сопутствующих эндокринопатий у рабочих с профессиональной ХФИ.

2. Длительная фтористая интоксикация характеризуется дестабилизацией метаболических процессов. В группе рабочих с ХФИ преобладают: нарушения углеводного обмена, гипергликемия, СД II типа, диспротеинемия, метаболический синдром, гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит в сочетании с артралгиями. Значимым звеном в развитии и хронизации патологических изменений в организме принадлежит нарушениям эндокринных механизмов регуляции.

3. В начальный период фтористой нагрузки одним из механизмов регуляции адаптации организма выступает эндокринная реакция на стресс в виде усиления секреции АКТГ и адреналина на фоне снижения кортикостероидной активности.

4. Экспериментальные исследования свидетельствуют о токсическом действии фтора на морфоструктуру цитовидной железы и разнонаправленном эндокринном ответе, проявляющимся чередованием гипо- и гиперфункциональных реакций, ассоциированных с длительностью развития ХФИ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко А.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Бурмистрова Т.Б. и др. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья работников, занятых на предприятиях по производству алюминия. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (11): 1–7.
- Шин Н.С., Савченков М.Ф., Макаров О.А., Николаева Л.А., Мануева Р.С., Охремчук Л.В. Анализ тиреоидной патологии в условиях загрязнения окружающей среды фтористыми соединениями у детей города Братска. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013; 116(1): 92–5.
- Токарь В.И., Жаворонков А.А., Щербаков С.В. *Фтор и эндокринная система*. Новосибирск: Наука, Сиб. отд.; 1991.
- Шалина Т.И., Васильева Л.С. Общие вопросы токсического действия фтора. *Сиб. мед. ж. (Иркутск)*. 2009; 88(5): 5–9.
- Шаяхметов С.Ф., Мещакова Н.М., Лисецкая Л.Г., Меринов А.В., Журба О.М., Алексеенко А.Н. и др. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве алюминия. *Гигиена и сан.* 2018; (97)10: 899–904.
- Жмакин И.А., Аль-Гальбан Л.Н., Маркина А.Д., А.С. Оценка влияния соединений фтора в питьевой воде на отдельные показатели здоровья человека. *Тверской медицинский журнал*. 2020; (5): 39–49.
- Уланова Е.В., Анохина А.С., Данилов И.П., Горбунова И.В., Герасимова Г.А. Применение нутрицевтиков в качестве профилактики профессионального флюороза. *Мед. труда и пром. экол.* 2006; (6): 44–8.
- Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Шмонина О.Г., Овчинникова Е.Е., Таланкина А.А., Кудрина К.С. Влияние кардиоваскулярной и метаболической патологии на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевого производства. *Урал. мед. ж.* 2018; (10): 66–71.
- Рослая Н.А., Лихачева Е.И., Оранский И.Е., Одинокая В.А., Плотнок Э.Г., Жовтяк Е.П. и др. Клинико-патогенетические особенности хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора в современных условиях. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (11): 17–22.
- Жукова А.Г., Уланова Е.В., Щербакова Д.А., Ядыкина Т.К. Динамика компенсаторных механизмов на ранних стадиях интоксикации фтором. *Технологии живых систем*. 2011; 8(1): 10–7.
- Будкарь Л.Н., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Шмонина О.Г., Кудрина К.С., Карпова Е.А. и др. Развитие хронической болезни почек у работников алюминиевого производства. *Профилактика. мед.* 2019; 22(4–2): 30–4.
- Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов С.Н., Семёнова Е.А., Панев Р.Н. Распространённость сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевой промышленности. *Гигиена и сан.* 2019; 98(3): 276–9.
- Нестерова А.А., Загребин В.А., Агрыцков А.М., Демидович И.А., Довгалев А.О., Нестерова К.И. Стресс-ассоциированные изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и соматотропного гормона у половозрелых белых крыс. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2012; (3): 84–6.
- Stephens M.A., Wand G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res.* 2012; 34(4): 468–83.
- Wang H., Yang Z., Zhou B. Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. *Toxicol. Ind. Health.* 2009; 25(1): 49–57. <https://doi.org/10.1177/0748233709102720>
- Hassan H.A., Yousef M.I. Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47(9): 2332–7.
- Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.Л. Нарушения углеводного и жирового обмена при первичном гиперпаратиреозе. *Ожирение и метаболизм*. 2008; (4): 18–24.
- Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казыцкая А.С., Алехина Д.А. Современные представления о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм. *Мед. в Кузбассе*. 2017; 16(3): 4–11.
- Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Капустина Е.А., Вокина В.А., Титов Е.А., Якимова Н.Л. От экспериментального моделирования к персонализированной медицине. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 3–2 (91): 125–9.
- Ядыкина Т.К., Жукова А.Г., Уланова Е.В., Кизиченко Н.В., Щер-

- бакова Д.А., Бугаева М.С. Функционально-метаболический ответ гепатобилиарной системы на фтористую интоксикацию (экспериментальные исследования). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010; (4): 64–8.
21. Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Бугаева М.С. Способ профилактики хронической фтористой интоксикации при моделировании в эксперименте: пат. 2673488 Рос. Федерация: МПК А61К 36/41, А61К 31/375, А61К 33/16; 2018.
  22. Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Горохова Л.Г., Король Л.Н. Экспериментальные исследования метаболизма костной ткани и механизмов регуляции минерального гомеостаза в динамике развития токсической фтористой остеопатии. *Мед. в Кузбассе*. 2018; 17(1): 17–24.
  23. Basha P.M., Rai P., Begum S. Fluoride toxicity and status of serum thyroid hormones, brain histopathology, and learning memory in rats: a multigenerational assessment. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144(1–3): 1083–94. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9137-3>
  24. Sarkar C., Pal S. Ameliorative effect of resveratrol against fluoride-induced alteration of thyroid function in male wistar rats. *Biol Trace Elem Res*. 2014; 162(1–3): 278–87. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0108-3>
  25. Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Жукова А.Г., Семенова Е.А. Клинико-генетические особенности формирования сопутствующей висцеральной патологии у рабочих с производственным флюорозом. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(3): 144–50.
  26. Савченков М.Ф., Ефимова Н.В., Мануева Р.С., Николаева Л.А., Шин Н.С. Патология щитовидной железы у детского населения при сочетанном воздействии дефицита йода и фтористого загрязнения окружающей среды. *Гигиена и сан.* 2016; 95(12): 1201–5.
  27. Бугаева М.С., Бондарев О.И., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г. Сравнительная оценка морфологических механизмов поддержания структурного гомеостаза печени в динамике воздействия на организм угольно-породной пыли и фторида натрия. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(3): 189–194.
  28. Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Бугаева М.С., Ядыкина Т.К., Киселева А.В. Оценка эффективности профилактики хронической фтористой интоксикации адаптогеном *Rhodiola Rosea* L. *Гигиена и сан.* 2019; 98(7): 744–7.
  29. Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Казицкая А.С., Коротенко О.Ю., Семенова Е.А. и др. Экспериментальные и клинико-генетические аспекты морфофункциональной дизадаптации в условиях хронической фтористой интоксикации организма. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2019; 8(S1): 42.

## REFERENCES

1. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Kuzmina L.P., Sorki N.S., Burmistrova T.B. et al. Modern aspects of preserving and strengthening the health of workers employed at enterprises for the production of aluminum. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; (11): 1–7 (in Russian).
2. Shin N.S., Savchenkov M.F., Makarov O.A., Nikolaeva L.A., Manueva R.S., Okhremchuk L.V. Analysis of thyroid pathology in conditions of environmental pollution with fluoride compounds in children of the city of Bratsk. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013; 116(1): 92–5 (in Russian).
3. Tokar' V.I., Zhavoronkov A.A., Shcherbakov S.V. *Fluoride and the endocrine system [Ftor i endokrinnaya sistema]*. Novosibirsk: Nauka, Sib. otd.; 1991 (in Russian).
4. Shalina T.I., Vasilyeva L.S. General problems of toxic effect of fluorine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2009; 88(5): 5–9 (in Russian).
5. Shayakhmetov S.F., Meshchakova N.M., Lisetskaya L.G., Merinov A.V., Zhurba O.M., Alekseenko A.N. et al. Hygienic aspects of working conditions in modern aluminum production. *Gigiyena i sanitariya*. 2018; (97) 10: 899–904 (in Russian).
6. Zhmakin I.A., Al-Galban L.N., Markina A.D., Panasenkov A.S. Assessment of the effect of fluorine compounds in drinking water on individual indicators of human health. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2020; (5): 39–49 (in Russian).
7. Ulanova E.V., Anokhina A.S., Danilov I.P., Gorbunova I.V., Gerasimova G.A. The use of nutraceuticals as a prophylaxis of occupational fluorosis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; (6): 44–8 (in Russian).
8. Obukhova T.Yu., Budkar L.N., Shmonina O.G., Ovchinnikova E.E., Talankina A.A., Kudrina K.S. The impact of cardiovascular and metabolic disease at the time of development of occupational chronic fluoride intoxication in workers of aluminium production. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; (10): 66–71 (in Russian).
9. Roslaya N.A., Likhacheva E.I., Oransky I.E., Odinkaya V.A., Plotko E.G., Zhovtyak E.P. et al. Clinical and pathogenetic features of chronic occupational toxicity with fluorine compounds in modern conditions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; (11): 17–22 (in Russian).
10. Zhukova A.G., Ulanova E.V., Shcherbakova D.A., Yadykina T.K. Dynamics of compensatory mechanisms in the early stages of fluorine intoxication. *Tekhnologii zhivnykh sistem*. 2011; 8(1): 10–7 (in Russian).
11. Budkar L.N., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Fedoruk A.A., Shmonina O.G. et al. Development of chronic kidney disease in aluminum workers. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22(4–2): 30–4 (in Russian).
12. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., Semenova E.A., Panev R.N. The prevalence of cardiovascular disease in workers in the aluminum industry. *Gigiyena i sanitariya*. 2019; 98(3): 276–9 (in Russian).
13. Nesterova A.A., Zagrebina V.L., Agrytskov A.M., Demidovich I.L., Dovgalev A.O., Nesterova K.I. Stress-associated changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal system and growth hormone in sexually mature white rats. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012; (3): 84–6 (in Russian).
14. Stephens M.A., Wand G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res*. 2012; 34(4): 468–83.
15. Wang H., Yang Z., Zhou B. Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. *Toxicol. Ind. Health*. 2009; 25(1): 49–57. <https://doi.org/10.1177/0748233709102720>
16. Hassan H.A., Yousef M.I. Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food Chem. Toxicol*. 2009; 47(9): 2332–7.
17. Voronenko I.V., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Syrkin A.L. Disorders of carbohydrate and fat metabolism in primary hyperparathyroidism. *Ozhireniye i metabolism*. 2008; (4): 18–24 (in Russian).
18. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Kazitskaya A.S., Alekhina D.A. Contemporary concepts of molecular mechanisms of the physiological and toxic effects of fluorine compounds on an organism. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(3): 4–11 (in Russian).
19. Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M., Kapustina E.A., Vokina V.A., Titov E.A., Yakimova N.L. From experimental modeling to personalized medicine. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2013; 3–2 (91): 125–9 (in Russian).
20. Yadykina T.K., Zhukova A.G., Ulanova E.V., Kizichenko N.V., Scherbakova D.A., Bugaeva M.S. Functional and metabolic response of the hepatobiliary system to fluoride intoxication (experimental studies). *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2010; (4): 64–8 (in Russian).
21. Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Kizichenko N.V., Bugaeva M.S. A method for the prevention of chronic fluoride intoxication during simulation in an experiment. Patent № 2673488; 2018 (in Russian).
22. Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Bugaeva M.S., Gorokhova L.G., Korol L.N. Experimental study of bone tissue metabolism and the mechanisms of mineral homeostasis regulation in the dynamics of toxic fluoride osteopathy. *Meditsina v Kuzbasse*. 2018; 17(1): 17–24 (in Russian).
23. Basha P.M., Rai P., Begum S. Fluoride toxicity and status of serum thyroid hormones, brain histopathology, and learning memory in rats: a multigenerational assessment. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144(1–3): 1083–94. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9137-3>
24. Sarkar C., Pal S. Ameliorative effect of resveratrol against fluoride-induced alteration of thyroid function in male wistar rats. *Biol Trace Elem Res*. 2014; 162(1–3): 278–87. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0108-3>
25. Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Panev N.I., Korotenko O.Yu., Zhukova A.G., Semenova E.A. Clinical and genetic features of the formation of concomitant visceral pathology in workers with industrial fluorosis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60(3): 144–50 (in Russian).
26. Savchenkov M.F., Efimova N.V., Manueva R.S., Nikolaeva L.A., Shin N.S. Pathology of the thyroid gland in the child population with the combined effects of iodine deficiency and fluoride pollution of the environment. *Gigiyena i sanitariya*. 2016; 95(12): 1201–5 (in Russian).

Оригинальные статьи

27. Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G. Comparative assessment of the morphological mechanisms of maintaining the structural homeostasis of the liver in the dynamics of the impact on the body of coal-rock dust and sodium fluoride. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60(3): 189–194 (in Russian).
28. Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Bugaeva M.S., Yadykina T.K., Kiseleva A.V. Evaluation of the effectiveness of prevention of chronic fluoride intoxication with the adaptogen *Rhodiola Rosea* L. *Gigiyena i sanitariya*. 2019; 98(7): 744–7 (in Russian).
29. Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Bugaeva M.S., Kazitskaya A.S., Korotenko O.Yu., Semenova E.A. et al. Experimental and clinical-genetic aspects of morphofunctional dysadaptation in conditions of chronic fluoride intoxication of the body. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2019; 8(S1): 42 (in Russian).
-